

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. März 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/024738 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07F 1/02**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009252

(22) Internationales Anmeldedatum:  
21. August 2003 (21.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 40 262.0 31. August 2002 (31.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **CLARIANT GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50,  
65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEUDT, Andreas**  
[DE/DE]; Raunheimer Strasse 6, 65439 Flörsheim-Weil-  
bach (DE). **LEHNEMANN, Bernd** [DE/DE]; Kriegk-  
strasse 54, 60326 Frankfurt am Main (DE). **ERBES,**

**Michael** [DE/DE]; Erfurter Weg 38, 65931 Frankfurt  
am Main (DE). **FORSTINGER, Klaus** [DE/DE]; Her-  
neigenweg 6, 64832 Babenhausen (DE).

(74) Anwalt: **HÜTTER, Klaus**; Clariant Service GmbH,  
Patente, Marken, Lizenzen, Am Unisys-Park 1, 65843  
Sulzbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): BR, CA, CN, IN, JP, KR,  
NO, RU, SG, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR METAL-ORGANIC PRODUCTION OF ORGANIC INTERMEDIATE PRODUCTS BY MEANS OF  
ARYL LITHIUM-BASES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR METALLORGANISCHEN HERSTELLUNG ORGANISCHER ZWISCHENPRO-  
DUKTE ÜBER ARYLLITHIUM-BASEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of substituted aromatic compounds by producing lithium aryl-  
lene and by reacting it with suitable electrophiles. The method comprises the following steps (step 1); an aryl lithium compound (   
auxiliary base'' ) is initially produced by reacting a halogen aromatic compound with lithium metal; said compound is subsequently  
(step 2) reacted for deprotonation of the aromatic substrate in order to form the corresponding lithium aromatic compound which is  
subsequently (step 3) reacted with a corresponding electrophile to form the desired substituted aromatic compound, see page 2 of  
the description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten aromatischen Verbindungen durch  
Erzeugung von Lithiumarylen und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen, wobei zunächst (Schritt 1) durch Umsetzung  
eines Halogenaromaten mit Lithiummetall eine Aryllithiumverbindung („ Hilfsbase“) generiert wird, die anschliessend (Schritt 2)  
zur Deprotonierung des aromatischen Substrates unter Bildung des entsprechenden Lithiumaromaten umgesetzt wird, wobei dieser  
abschliessend (Schritt 3) mit einem entsprechenden Elektrophil unter Bildung der gewünschten substituierten aromatischen Verbin-  
dung zur Reaktion gebracht wird, siehe Seite 2 der Beschreibung.

WO 2004/024738 A1

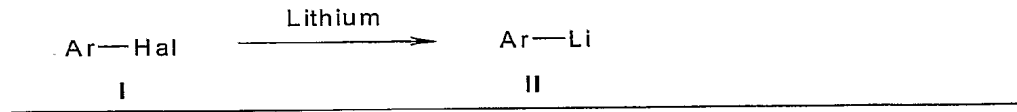
## Beschreibung

Verfahren zur metallorganischen Herstellung organischer Zwischenprodukte über Aryllithium-Basen

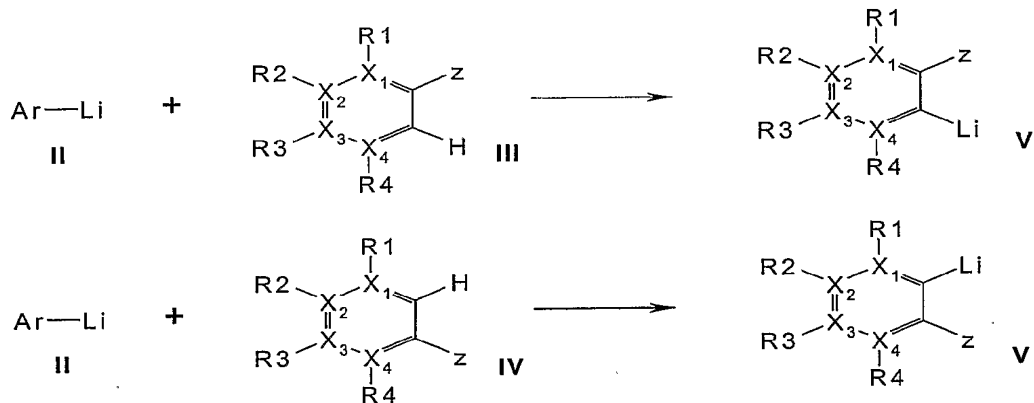
5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten aromatischen Verbindungen durch Erzeugung von Lithiumarylen und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen, wobei zunächst (Schritt 1) durch Umsetzung eines Halogenaromaten mit Lithiummetall eine Aryllithiumverbindung  
10 („Hilfsbase“) generiert wird, die anschließend (Schritt 2) zur Deprotonierung des aromatischen Substrates unter Bildung des entsprechenden Lithiumaromaten umgesetzt wird, wobei dieser abschließend (Schritt 3) mit einem entsprechenden Elektrophil unter Bildung der gewünschten substituierten aromatischen Verbindung zur Reaktion gebracht wird (Gleichung I).

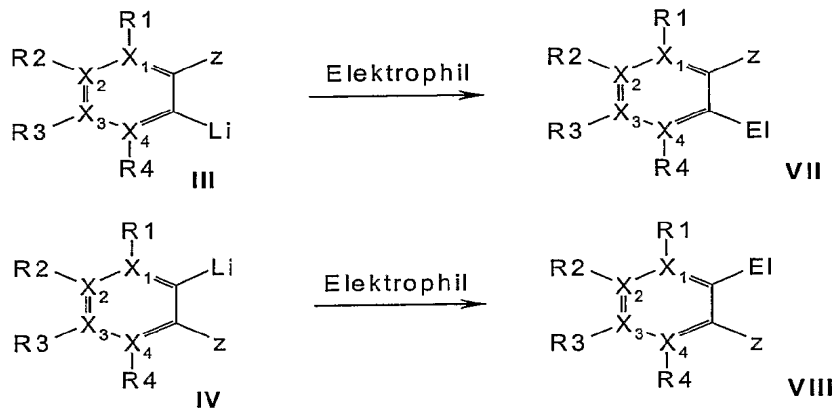
## Schritt 1: Erzeugung der Base



## Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



## Schritt 3: Umsetzung der Aryllithiumverbindung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

- 5 Der Aufschwung der metallorganischen Chemie, insbesondere derjenige des Elementes Lithium, in der Herstellung von Verbindungen für die pharmazeutische und agrochemische Industrie sowie für zahlreiche weitere Anwendungen ist in den vergangenen Jahren beinahe exponentiell verlaufen, wenn man die Anzahl der Anwendungen oder die Menge entsprechend hergestellter Produkte gegen eine
- 10 Zeitachse aufträgt. Wesentliche Gründe hierfür sind die immer komplexer werdenden Strukturen der benötigten Feinchemikalien für die Bereiche Pharma

und Agro einerseits sowie das fast unbegrenzte Synthesepotential der Lithiumorganyle für den Aufbau komplexer organischer Strukturen andererseits. Beinahe jede lithiumorganische Verbindung lässt sich über das moderne Arsenal der metallorganischen Chemie leicht erzeugen und mit fast jedem Elektrophil zum  
5 jeweils gewünschten Produkt umsetzen. Dabei werden die meisten Lithiumorganyle auf einem der folgenden Wege generiert:

- (1) Zweifellos der wichtigste Weg ist der Halogen-Metall-Austausch, bei dem meist Bromaromaten mit n-Butyllithium bei tiefen Temperaturen umgesetzt  
10 werden
- (2) Einige Li-Organyle lassen sich durch Umsetzung von Bromaromaten mit Lithiummetall herstellen, sofern keine störenden, mit Li-Metall reagierenden Gruppen im Molekül enthalten sind
- (3) Sehr bedeutsam ist des weiteren die Deprotonierung von organischen  
15 Verbindungen mit Lithiumalkylen (z.B. BuLi) oder Lithiumamiden (z.B. LDA oder LiNSi)

Daraus folgt schon, dass für den größten Teil dieser Chemie der Einsatz von käuflichen Alkylolithium-Verbindungen erforderlich ist, wobei hier meistens n-BuLi  
20 eingesetzt wird. Die Synthese von n-BuLi und verwandten Lithiumaliphaten ist technisch aufwendig und erfordert sehr viel Know-how, wodurch n-Butyllithium, s-Butyllithium, tert.-Butyllithium und ähnliche Moleküle nur – an industriellen Maßstäben gemessen – sehr teuer angeboten werden. Dies ist der wichtigste, aber bei weitem nicht der einzige Nachteil dieses ansonsten sehr vorteilhaft und  
25 breit einsetzbaren Reagenzes.

Aufgrund der extremen Empfindlichkeit und in konzentrierten Lösungen pyrophorer Natur solcher Lithiumaliphaten müssen bei den in der industriellen Großproduktion angestrebten Größenordnungen (Jahresproduktionsmengen  
30 zwischen 5 und 500 Tonnen) sehr aufwendige logistische Systeme für Transport, Einspeisung in die Dosiervorlage und Dosierung aufgebaut werden.

Des weiteren entstehen bei den Umsetzungen von n-, s- und tert.-Butyllithium entweder Butane (Deprotonierungen), Butylhalogenide (Halogen-Metallaustausch, 1 Äquivalent BuLi) oder Buten und Butan (Halogen-Metall-Austausch), die bei Raumtemperatur gasförmig sind und bei den erforderlichen hydrolytischen Aufarbeitungen den Reaktionsmischungen entweichen. Dadurch werden zusätzlich auch noch aufwendige Abgasaufreinigungen oder entsprechende Verbrennungsvorrichtungen erforderlich, um den strengen gesetzlichen Immissionsvorschriften zu genügen. Als Ausweg bieten die spezialisierten Unternehmen Alternativen wie n-Hexyllithium an, die zwar keine Butane entstehen lassen, dafür aber nochmals deutlich teurer sind als Butyllithium.

Ein weiterer Nachteil ist das Anfallen komplexer Lösungsmittelgemische nach der Aufarbeitung. Aufgrund der hohen Reaktivität von Alkylolithium-Verbindungen gegenüber Ethern, die fast immer Lösungsmittel für die Folgeumsetzungen sind, können Alkylolithium-Verbindungen meist nicht in diesen Lösungsmitteln angeboten werden. Die Hersteller bieten zwar eine breite Palette von Alkylolithium-Verbindungen verschiedener Konzentrationen in verschiedenen Kohlenwasserstoffen an, allerdings laufen beispielsweise Halogen-Metall-Austausche in reinen Kohlenwasserstoffen nicht ab, so dass man zwangsläufig in Gemischen aus Ethern und Kohlenwasserstoffen arbeiten muss. Daher erhält man nach Hydrolyse wasserhaltige Gemische aus Ethern und Kohlenwasserstoffen, deren Auftrennung aufwendig ist und in vielen Fällen gar nicht ökonomisch durchführbar ist. Für eine industrielle Großproduktion ist allerdings die Rückführung der verwendeten Lösungsmittel unabdingbare Voraussetzung.

25

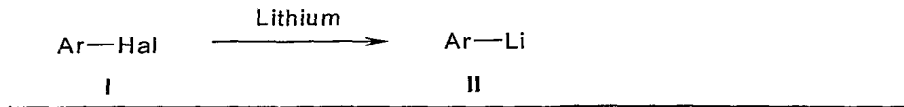
Aus den genannten Gründen wäre es daher sehr wünschenswert, ein Verfahren zu haben, bei dem der Einsatz solcher kommerziell erhältlichen Organolithiumverbindungen vermieden werden kann. Eine in situ-Variante mit Alkylhalogeniden/Lithiummetall haben wird in der deutschen nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung 101 50 615.5-44 beschrieben. Aus verschiedenen Gründen, die mit der erleichterten Abtrennung der protonierten Hilfsbase, mit häufig weniger kritischem Nebenproduktspektrum sowie mit oft kostengünstigeren Arylhalogeniden zusammenhängen, wäre hierbei der Einsatz

30

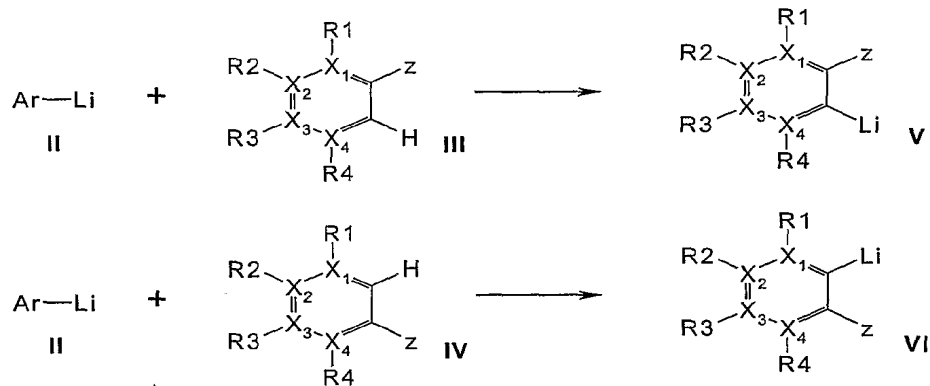
von Arylhalogeniden/Lithiummetall als „Hilfsbasen“ in vielen Fällen noch vorteilhafter.

- Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgaben und betrifft ein Verfahren zur
- 5 Herstellung von Aryllithiumverbindungen der Formeln (V) und (VI) und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen zu Verbindungen der Formeln (VII) und (VIII), wobei zunächst („zweistufige Variante“) oder gegebenenfalls bereits in Gegenwart der elektrophilen Verbindung (Substrat) („in situ-Variante“) durch Umsetzung von Arylhalogeniden der Formel (I) mit Lithiummetall eine
- 10 Lithiumverbindung (II) generiert wird, diese zur Deprotonierung des aromatischen Substrats (III) bzw. (IV) eingesetzt wird, und abschließend durch Zugabe der elektrophilen Komponente die Zielverbindung der Formel (VII) bzw. (VIII) umgesetzt wird (Gleichung I),

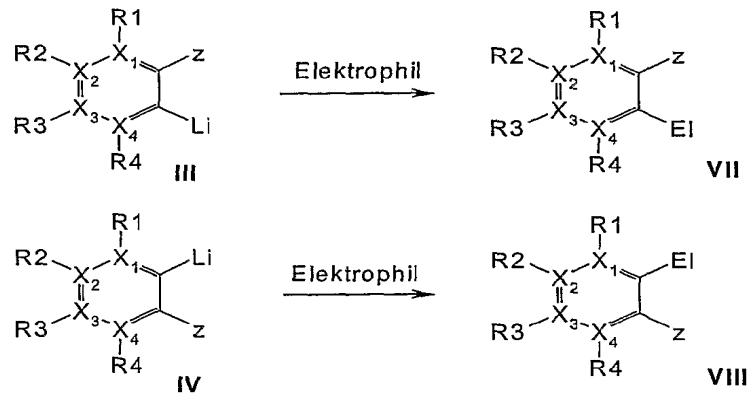
## Schritt 1: Erzeugung der Base



## Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



## Schritt 3: Umsetzung der Aryllithiumverbindung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

worin Ar für Phenyl, mit Alkylresten substituiertem Phenyl, mit Fluor oder Chlor substituiertem Phenyl, mit Naphthyl, mit Alkylresten substituiertem Naphthyl oder für Biphenyl steht,

Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

- 10 die  $X_{1-4}$  unabhängig voneinander entweder Kohlenstoff bedeuten,  $X_iR_i$  ( $i=1-4$ ) kann Stickstoff symbolisieren, oder jeweils zwei benachbarte und über eine

formale Doppelbindung verbundene  $X_iR_i$  können gemeinsam für O (Furane), S (Thiophene), NH oder  $NR_i$  (Pyrrole) stehen,

5 Z hat, entweder im Falle benzoider Aromaten die Bedeutung einer die ortho-Position aktivierenden Gruppe wie  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , Cl, F, OAlkyl, OAryl, SAlkyl, SAryl,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OR$ ,  $CH(OR)_2$ ,  $CONR_2$ , NHR,  $NR_2$  oder im Falle von Heterocyclen die gleiche Bedeutung wie  $R_{1-4}$ ,

10 die Reste  $R_{1-4}$  stehen für Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylaminocarbonyl,  $CO_2Alkyl$ ,  $CO_2^-$ , 1-Hydroxyalkyl, 15 1-Alkoxyalkyl, Fluor oder Chlor, CN oder Heteroaryl, wobei jeweils zwei benachbarte Reste  $R_{1-4}$  zusammen einem ankondensierten aromatischen oder aliphatischen Ring entsprechen können,

20 und „Elektrophil“ für beliebige elektrophile Komponenten steht, die mit Aryllithiumverbindungen umgesetzt werden können.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (III) bzw. (IV), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren umgesetzt werden können, sind z.B. Benzole, Furane, Thiophene, Pyridine, Pyridazine, Pyrimidine, Pyrazine, N-substituierte 25 Pyrrole, Benzofurane, Indole oder Naphthaline, um nur einige zu nennen.

Die so hergestellten Lithiumorganyle können mit beliebigen elektrophilen Verbindungen nach Verfahren des Standes der Technik umgesetzt werden. Durch Umsetzung mit Kohlenstoff-Elektrophilen können beispielsweise C,C- 30 Verknüpfungen vorgenommen werden, durch Umsetzung mit Borverbindungen können Boronsäuren hergestellt werden, und durch Umsetzung mit Halogen- oder Alkoxysilanen wird ein effizienter Weg zu Organosilanen erschlossen.



Als Halogenaromaten können alle verfügbaren oder herstellbaren Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodaromaten eingesetzt werden, da Lithiummetall in etherischen Lösungsmitteln mit allen Halogenaromaten leicht und in fast allen Fällen mit quantitativen Ausbeuten reagiert. Bevorzugt werden hierbei Chlor- oder

5 Bromaromaten eingesetzt, da Iodverbindungen oft teuer sind, Fluorverbindungen zur Bildung von LiF führen, das bei späteren wässrigen Aufarbeitungen als HF zu Werkstoffproblemen führen kann. In Spezialfällen können aber auch solche Halogenide vorteilhaft einsetzbar sein. Besonders bevorzugt sind natürlich kommerziell erhältliche Arylchloride wie Chlorbenzol, vor allem aber die isomeren

10 Chlortoluole. Es können sogar die technischen Isomerengemische eingesetzt werden, die in vielen Fällen noch kostengünstiger sind.

Die Reaktion wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt, bevorzugt sind etherische Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran (THF),

15 Dioxan, Diethylether, Di-n-butylether, Glymes oder Diisopropylether, bevorzugt wird THF eingesetzt.

Aufgrund der hohen Reaktivität von Aryllithiumverbindungen insbesondere auch gegenüber den als Lösungsmittel eingesetzten Ethern, liegen die bevorzugten

20 Reaktionstemperaturen im Bereich von -100 bis +35°C, besonders bevorzugt sind Temperaturen von -70 bis +25°C.

Neben den schon angeführten Vorteilen des erfindungsgemäßen Vorgehens (Kosten, Logistik, Sicherheit, gasförmige Nebenprodukte) liegt ein weiterer Vorteil

25 darin, dass bei recht hohen Konzentrationen an lithiumorganischen Verbindungen gearbeitet werden kann. Dies resultiert vor allem daraus, dass beim Einsatz von z.B. Butyllithium in handelsüblichen Konzentrationen das fünf- bis sechsfache Volumen an Solvens mit eingebracht wird. Bevorzugt sind Konzentrationen der aliphatischen bzw. aromatischen Zwischenprodukte der Formel (II) bzw. (IV) von 5

30 bis 30 Gew.-%, insbesondere 12 bis 25 Gew.-%.

Des weiteren werden häufig zusätzlich auch höhere Selektivitäten beobachtet, was darauf beruht, dass in reinen Ethern anstelle von Ether/Kohlenwasserstoff-Gemischen gearbeitet werden kann.

- 5 In der bevorzugten Ausführungsform werden Halogenaromat und aromatisches Substrat gleichzeitig oder als Mischung zu Lithiummetall im Ether zudosiert. Bei dieser Eintopfvariante bildet sich zunächst der Lithiumaromat, der dann sofort das eigentliche Substrat deprotoniert. Es ist in einer zweiten bevorzugten Ausführungsform, die vor allem dann, wenn der Aromat mit metallischem Lithium
- 10 Nebenreaktionen eingehen kann, angewendet wird, möglich, zunächst durch Reaktion des Halogenaromaten und Lithium die Aryllithiumverbindung in einem Ether zu erzeugen und erst anschließend das aromatische Substrat zuzudosieren, bevor abschließend durch Reaktion mit einem Elektrophil das Zielmolekül erzeugt wird.

- 15 Überraschenderweise haben wurde zudem gefunden, dass bei der bevorzugten Ausführungsform als Eintopf in sehr vielen Fällen deutlich höhere Ausbeuten beobachtet werden, als wenn man zunächst ArLi generiert und anschließend erst das aromatische Substrat zugibt.

- 20 Das Lithium kann im vorliegenden Verfahren als Dispersion, Pulver, Späne, Sand, Granalien, Stücke, Barren oder in anderer Form eingesetzt werden, wobei die Größe der Lithiumpartikel nicht qualitätsrelevant ist, sondern lediglich die Reaktionszeiten beeinflusst. Daher sind kleinere Partikelgrößen bevorzugt,
- 25 beispielsweise Granalien, Pulver oder Dispersionen. Die zugesetzte Lithiummenge beträgt je Mol umzusetzenden Halogens 1,95 bis 2,5 mol, bevorzugt 1,98 bis 2,15 Mol.

- In allen Fällen können durch Zusatz organischer Redoxsysteme, beispielsweise
- 30 Biphenyl, 4,4'-Di-tert.-butylbiphenyl oder Anthracen, deutliche Steigerungen der Reaktionsgeschwindigkeiten und häufig auch Ausbeutesteigerungen beobachtet werden. Dabei reicht es meist aus, diese Verbindungen in Mengen von < 0,5 mol-%, meist sogar < 0,02 mol-% zuzusetzen.

Für die Deprotonierung einsetzbare Aromaten sind alle Verbindungen, die ausreichend acide sind, um unter den erfindungsgemäßen Bedingungen deprotoniert werden zu können. Hier sind zunächst alle die Aromaten zu nennen, die starke „ortho-directing substituents“ Z haben, also insbesondere Aromaten, die Alkoxy, CF<sub>3</sub>, F, Cl, substituiertes Amino, CN, Heteroaryl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl oder ähnliche Reste tragen. Die Wirkungsweise solcher Reste ist darin begründet, dass diese Substituenten die Koordination des Lithiumions der aliphatischen Base ermöglichen, wodurch das Gegenion Ar<sup>-</sup> dann sehr leicht in ortho-Stellung deprotonieren kann.

Des weiteren sind hier alle durch die Kombination mehrerer Effekte stark aciden Heterocyclen wie beispielsweise Furan zu nennen. Hier sind u. a. durch induktiven Effekt des Sauerstoffs sowie durch die sp<sup>2</sup>-Hybridisierung und die Winkelspannung am  $\alpha$ -Kohlenstoff die Protonen ausreichend acide, um die Deprotonierung zu ermöglichen. Entsprechendes gilt für andere Heterocyclen.

Die erfindungsgemäß generierten Lithiumaromaten können nach den dem Fachmann geläufigen Methoden mit elektrophilen Verbindungen umgesetzt werden, wobei insbesondere Kohlenstoff-, Bor- und Silicium-Elektrophile im Hinblick auf die benötigten Zwischenprodukte für die pharmazeutische und agrochemische Industrie von Interesse sind.

Die Kohlenstoff-Elektrophile stammen insbesondere aus einer der folgenden Kategorien (in Klammern jeweils die Produkte):

Oxiran, substituierte Oxirane (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, ArCR<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>OH) mit R = R<sup>1</sup> (gleich oder verschieden)

Azomethine (ArCR<sup>1</sup><sub>2</sub>-NR'H)

Aryl- oder Alkylcyanate (Benzonitrile)

Nitroenolate (Oxime)

Immoniumsalze (Aromatische Amine)

Halogenaromat, Aryltriflate, andere Arylsulfonate (Biaryle)

Kohlendioxid (ArCOOH)

Kohlenmonoxid (Ar-CO-CO-Ar)

Aldehyde, Ketone (ArCHR<sup>1</sup>-OH, ArCR<sup>1</sup><sub>2</sub>-OH;

α,β-ungesättigte Aldehyde/Ketone (ArCH(OH)-Vinyl, CR<sup>1</sup>(OH)-Vinyl)

Ketene (ARC(=O)CH<sub>3</sub> bei Keten, ArC(=O)-R<sup>1</sup> bei substituierten Ketenen)

- 5 Alkali- und Erdalkalisalze von Carbonsäuren (ArCHO bei Formiaten, ArCOCH<sub>3</sub> bei Acetaten, ArR<sup>1</sup>CO bei R<sup>1</sup>COOMet)

Aliphatische Nitrile (ArCOCH<sub>3</sub> bei Acetonitril, ArR<sup>1</sup>CO bei R<sup>1</sup>CN)

Aromatische Nitrile (ArCOAr')

Amide (ArCHO bei HCONR<sub>2</sub>, ArC(=O)R bei RCONR'<sub>2</sub>)

- 10 Ester (Ar<sub>2</sub>C(OH)R<sup>1</sup>) oder

Alkylierungsmittel wie z.B. Alkylhalogenide oder Alkylsulfonate (Ar-Alkyl).

Als Bor-Elektrophile werden Verbindungen der Formel BW<sub>3</sub> eingesetzt, worin W für gleiche oder verschiedene (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

- 15 Alkyl)<sub>2</sub> oder S(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl) steht, eingesetzt, bevorzugt sind dabei

Trialkoxyborane, BF<sub>3</sub>\*OR<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>\*THF, BCl<sub>3</sub> oder BBr<sub>3</sub>, besonders bevorzugt Trialkoxyborane.

Als Silicium-Elektrophile werden Verbindungen der Formel SiW<sub>4</sub> eingesetzt, worin

- 20 W für gleiche oder verschiedene (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder S(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl) steht, eingesetzt, bevorzugt sind dabei

Tetraalkoxysilane, Tetrachlorsilane oder substituierte Alkyl- bzw. Aryl-Halogensilane oder substituierte Alkyl- bzw. Aryl-Alkoxysilane.

- 25 Die Aufarbeitungen geschehen im allgemeinen wässrig, wobei entweder Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren zudosiert werden oder die Reaktionsmischung auf Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren dosiert wird. Zur Erzielung bester Ausbeuten wird hier jeweils der pH-Wert des zu isolierenden Produkts eingestellt, also für gewöhnlich ein leicht saurer, im Falle von Heterocyclen auch leicht alkalischer pH-
- 30 Wert. Die Reaktionsprodukte werden beispielsweise durch Extraktion und Eindampfen der organischen Phasen gewonnen, alternativ können auch aus der Hydrolysemischung die organischen Lösungsmittel abdestilliert und das dann ausfallende Produkt durch Filtration gewonnen werden.

Die Reinheiten der Produkte aus den erfindungsgemäßen Verfahren sind im allgemeinen hoch, für Spezialanwendungen (Pharmavorprodukte) kann allerdings noch ein weiterer Aufreinigungsschritt, beispielsweise durch Umkristallisation unter Zusatz geringer Mengen Aktivkohle, erforderlich werden. Die Ausbeuten an den

5 Reaktionsprodukten betragen zwischen 70 und 99 %, typische Ausbeuten sind insbesondere 85 bis 95 %.

Das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet eine sehr ökonomische Methode, um die Transformation von aromatischem Wasserstoff in beliebige Reste auf einem

10 sehr wirtschaftlichen Weg zu bewerkstelligen.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden, ohne die Erfindung darauf zu beschränken.

## Beispiel 1

Herstellung von 5-Formylfuran-2-boronsäure aus Furfural-Diethylacetal und p-Chlortoluol

- 5 Eine Mischung aus 22,3 g p-Chlortoluol (0,176 mol), 27,2 g Furfural-Diethylacetal (0,16 mol) wird zu einer Suspension von 2,35 g Lithiumgranalien (0,34 mol) und 0,02 g Biphenyl in 300 g THF in einer Stunde bei  $-65^{\circ}\text{C}$  zugetropft, wobei als Dosierzeit 1,5 Stunden gewählt wurde. Nach einem per GC bestimmten Umsatz des p-Chlortoluols von  $> 97\%$  (insgesamt 9 h) werden bei der gleichen
- 10 Temperatur 18,3 g Trimethylborat (0,176 mol) in 30 Minuten zugetropft. Nach 30-minütigem Nachrühren bei  $-65^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktionsmischung auf 120 g Wasser gegeben, der pH mit  $37\%$  HCl auf 6,3 eingestellt und THF und Toluol bei max.  $35^{\circ}\text{C}$  im Vakuum abdestilliert. Anschließend stellt man den pH auf 1,5 ein, rührt bis zur vollständigen Ausfällung des Produkts und filtriert ab. Nach Waschen
- 15 mit wenig kaltem Wasser und wenig kaltem Aceton erhält man nach Trocknung 18,2 g 5-Formyl-2-furanboronsäure (0,130 mol,  $81,5\%$ ) in Form eines beigefarbenen, feinen Pulvers, HPLC-Reinheit  $> 99,8\%$  a/a.

## Beispiel 2

- 20 Herstellung von 2,6-Dimethoxyphenylboronsäure aus Resorcindimethylether und Chlortoluol (Isomerengemisch)

- Eine Mischung aus 22,3 g technischem Chlortoluol (Isomerengemisch, 0,176 mol) und 22,1 g Resorcindimethylether (0,16 mol) wird zu einer Suspension von 2,35 g
- 25 Lithiumgranalien (0,345 mol) und 0,02 g Biphenyl in 220 g THF bei  $0^{\circ}\text{C}$  in 2 h zugetropft. Nach einem per GC bestimmten Umsatz des Chlortoluols von  $> 99\%$  (insgesamt 6 h) wird die Reaktionsmischung auf  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Anschließend werden 16,6 g Trimethylborat (0,16 mol) in 30 Minuten zugetropft. Nach 30-minütigem Nachrühren bei  $-50^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktionsmischung auf 120 g
- 30 Wasser gegeben, der pH mit  $37\%$  HCl auf 6,3 eingestellt und THF und Toluol bei  $35^{\circ}\text{C}$  im Vakuum abdestilliert. Man gibt 25 ml Methylcyclohexan zu der Produktsuspension, saugt das farblose Produkt ab und wäscht einmal mit 25 ml

kaltem Methylcyclohexan und einmal mit 25 ml kaltem Wasser nach. Man erhält nach Trocknung 27,5 g 2,6-Dimethoxyphenylboronsäure (0,151 mol, 94 %, Schmelzpunkt 107°C) in Form farbloser Kristalle, HPLC-Reinheit > 99 % a/a.

### 5 Beispiel 3

Herstellung von 2-Trifluormethyl-6-chlorbenzoesäure

22,3 g p-Chlortoluol (0,176 mol) gelöst in 100 mL THF werden in 1 h zu einer Suspension von 2,35 g Lithiumgranalien (0,34 mol) in 150 g THF bei -30°C zugetropft. Nach einem per GC bestimmten Umsatz von mind. 99 % (insgesamt 5 h) wird auf -60°C abgekühlt und anschließend mit der Dosierung von 3-Chlorbenzotrifluorid (31,0 g, 0,172 mol) begonnen (30 min). Nach einstündigem Nachrühren wird mit der Einleitung von wasserfreiem Kohlendioxid begonnen. Nach Beendigung der CO<sub>2</sub>-Aufnahme wird noch 30 Minuten bei -60°C nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 100 g Wasser gegeben, der pH mit 37 % HCl auf 3,4 eingestellt und die Lösungsmittel bei max. 55°C im Vakuum abdestilliert. Man saugt das farblose Produkt ab und erhält nach Trocknung 2-Trifluormethyl-6-chlorbenzoesäure (Ausbeute 69 %) in Form farbloser Kristalle, HPLC-Reinheit > 99 % a/a. Durch Extraktion der Mutterlauge mit Dichlormethan, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen kann weitere 2-Trifluormethyl-6-chlorbenzoesäure erhalten werden, Gesamtausbeute 89 %.

### Beispiel 4

Herstellung von 2-Trifluormethyl-6-chlorbenzaldehyd

25

22,3 g p-Chlortoluol (0,176 mol) gelöst in 100 mL THF werden in 1 h zu einer Suspension von 2,35 g Lithiumgranalien (0,34 mol) in 150 g THF bei -30°C zugetropft. Nach einem per GC bestimmten Umsatz von mind. 99 % (insgesamt 5 h) wird auf -70°C abgekühlt und anschließend mit der Dosierung von 3-Chlorbenzotrifluorid (31,0 g, 0,172 mol) begonnen (30 min). Nach einstündigem Nachrühren wird mit der Dosierung von Ameisensäuremethylester begonnen (0,2 mol, 12,0 g). Nach dreißigminütigem Nachrühren wird die Reaktionsmischung auf 100 g Wasser gegeben, der pH mit 37 % HCl auf 6,5 eingestellt und die

30

Lösungsmittel bei max. 45°C im Vakuum abdestilliert. Nach zweimaliger Extraktion des Rückstandes mit Dichlormethan, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockene verbleibt 2-Trifluormethyl-6-chlorbenzaldehyd als leicht gelbliches Öl, HPLC-Reinheit > 97 %, Ausbeute 94 %.

5

#### Beispiel 5

Herstellung von 2,6-Difluoracetophenon aus 1,3-Difluorbenzol und Essigsäureanhydrid

- 10 Es wird zunächst eine Lösung von Phenyllithium in THF erzeugt, indem 65,2 g Chlorbenzol mit 7,0 g Lithiumgranalien in 400 g THF bei –25°C umgesetzt werden. Nach Erreichen eines Umsatzes von > 98 % (GC a/a) wird auf –65°C abgekühlt und dann 1,3-Difluorbenzol (55 g) in 30 min zugegeben. Nach 30-minütigem Nachrühren wird die erhaltene Lösung von 2,6-Difluor-1-lithiobenzol in eine auf
- 15 –5°C gekühlte Lösung von 88 g Essigsäureanhydrid in 250 g THF getropft. Nach der üblichen wässrigen Aufarbeitung erhält man 2,6-Difluoracetophenon in einer Ausbeute von 88 %.

#### Beispiel 6

- 20 Herstellung von 2-Furylboronsäure aus Furan und Triisopropylborat („in situ-Variante“)

- Zu einer Suspension von 0,52 mol Lithiumgranalien in 300 g THF bei –15°C werden aus zwei Tropftrichtern gleichzeitig p-Chlortoluol (0,25 mol) und Furan
- 25 (0,24 mol) in 30 Minuten zugetropft. Nach Erreichen eines Umsatzes des Chlortoluols von > 97 % (7 h) wird auf –60°C abgekühlt und anschließend Trimethylborat (0,275 mol) so schnell wie möglich zugetropft (Temperatur darf nicht über –55°C steigen, da ansonsten zu viel der entsprechenden Borinsäure gebildet wird). Abschließend lässt man 15 Minuten nachrühren und taut auf
- 30 Raumtemperatur auf. Nach Eindosieren in 450 g Wasser, Einstellen des pH auf 6,5 mit verd. Salzsäure und möglichst schonender Vakuumdestillation der organischen Lösungsmittel (THF, Toluol) wird auf 5°C abgekühlt. Aus der

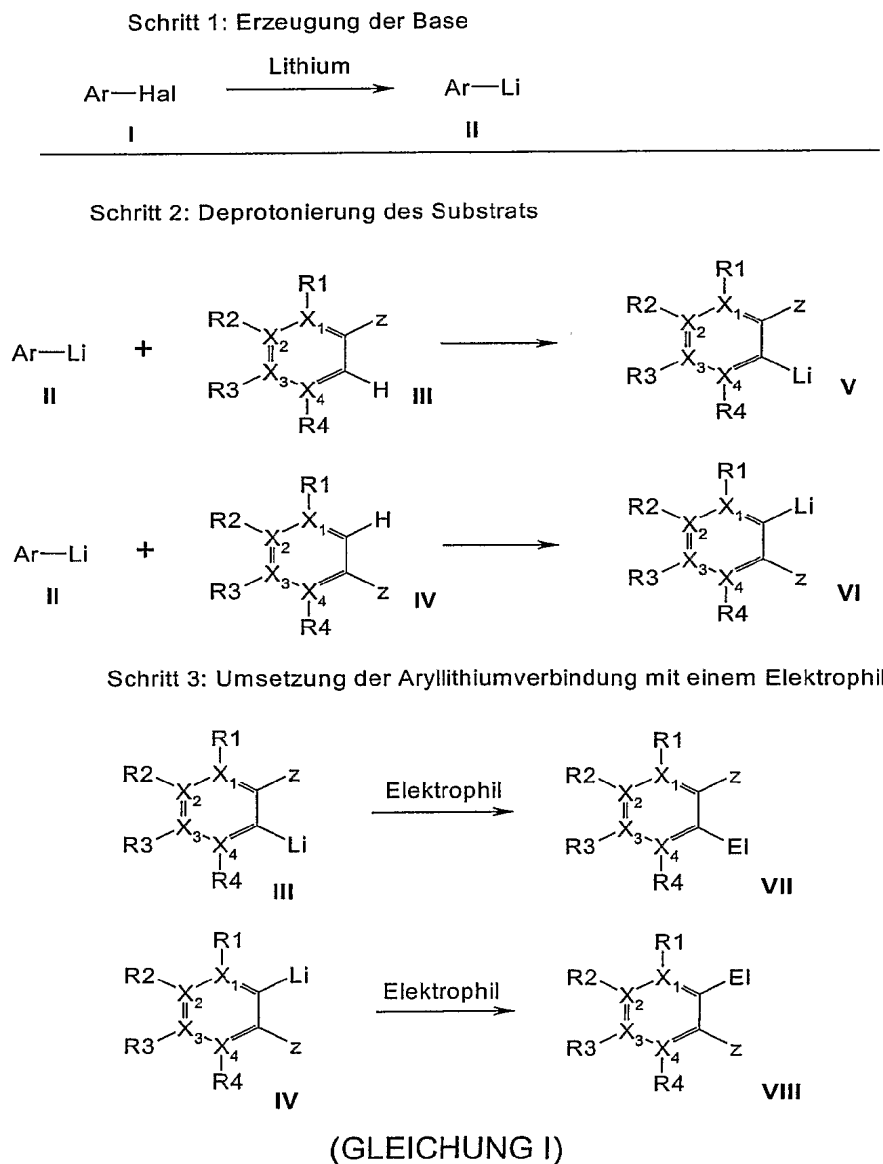


resultierenden Suspension kann nach Filtration, Waschen mit Eiswasser und gekühltem THF/Wasser 80:20 und Trocknen bei max. 35°C/50 mbar 2-Furanboronsäure in einer Ausbeute von 86 %.

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Aryllithiumverbindungen der Formeln (V) und (VI) und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen zu Verbindungen der Formeln (VII) und (VIII), wobei durch Umsetzung von Arylhalogeniden der Formel (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, diese zur Deprotonierung des aromatischen Substrats (III) bzw. (IV) eingesetzt wird, und abschließend durch Zugabe der elektrophilen Komponente die Zielverbindung der Formel (VII) bzw. (VIII) umgesetzt wird (Gleichung I),

10



worin Ar für Phenyl, mit Alkylresten substituiertem Phenyl, mit Fluor oder Chlor substituiertem Phenyl, mit Naphthyl, mit Alkylresten substituiertem Naphthyl oder für Biphenyl steht,

5 Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

die  $X_{1-4}$  unabhängig voneinander entweder Kohlenstoff bedeuten oder  $X_iR_i$  ( $i=1-4$ ) für Stickstoff steht, oder jeweils zwei benachbarte und über eine formale Doppelbindung verbundene  $X_iR_i$  können gemeinsam für O (Furane), S

10 (Thiophene), NH oder  $NR_i$  (Pyrrole) stehen,

Z hat, entweder im Falle benzoider Aromaten die Bedeutung einer die ortho-Position aktivierenden Gruppe wie  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , Cl, F, OAlkyl, OAryl, SAlkyl, SAryl,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OR$ ,  $CH(OR)_2$ ,  $CONR_2$ , NHR,  $NR_2$  oder im Falle von Heterocyclen die  
15 gleiche Bedeutung wie  $R_{1-4}$ ,

die Reste  $R_{1-4}$  stehen für Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Alkoxy,

20 Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino-carbonyl,  $CO_2Alkyl$ ,  $CO_2^-$ , 1-Hydroxyalkyl, 1-Alkoxyalkyl, Fluor oder Chlor, CN oder Heteroaryl, wobei jeweils zwei benachbarte Reste  $R_{1-4}$  zusammen einem ankondensierten aromatischen oder aliphatischen  
25 Ring entsprechen können,

und „Elektrophil“ für beliebige elektrophile Komponenten steht, die mit Aryllithiumverbindungen umgesetzt werden können.

30 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindungen der Formel (III) bzw. (IV) aus der Gruppe Benzole, Furane, Thiophene, Pyridine, Pyridazine, Pyrimidine, Pyrazine, N-substituierte Pyrrole, Benzofurane, Indole oder Naphthaline sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Elektrophil eine Verbindung aus folgender Gruppe eingesetzt wird: Oxiran, substituiertes Oxiran, Azomethin, Aryl- oder Alkylcyanat, Nitroenolat, Immoniumsalz, Halogenaromaten, Aryltriflate, andere Arylsulfonate, Kohlendioxid, Kohlenmonoxid, Aldehyde, Ketone,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde oder Ketone, Ketene, Alkali- oder Erdalkalisalze von Carbonsäuren, Aliphatische Nitrile, Aromatische Nitrile, Amide, Ester oder Alkylierungsmittel oder Borelektrophile der Formel  $BW_3$ , worin W für gleiche oder verschiedene ( $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod,  $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$  oder  $S(C_1-C_5-Alkyl)$  steht oder Silicium-Elektrophile der Formel  $SiW_4$ , worin W für gleiche oder verschiedene ( $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod,  $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$  oder  $S(C_1-C_5-Alkyl)$  steht.
4. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem organischen etherischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
5. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur im Bereich von  $-100$  bis  $+35^\circ C$  liegt.
6. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentrationen der aliphatischen oder aromatischen Zwischenprodukte der Formeln (II) oder (IV) im Bereich von 5 bis 30 Gew. % liegt.
7. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zugesetzte Lithiummenge je Mol umgesetztes Halogen 1,95 bis 2,5 Mol beträgt.
8. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch organische Redoxsysteme zugesetzt werden, vorzugsweise in Mengen von  $< 0,5$  mol-%.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09252

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07F1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	SCHLOSSER ET AL: "Displacement of Halogens" April 2002 (2002-04) , ORGANOMETALLICS IN SYNTHESIS. A MANUAL, PART I, CHAPTER 4.1, PAGES 86-112 AND 314-324 XP002261337 page 86 -page 112; table 18 ----	1-8
Y	SCHLOSSER ET AL: "Organometallics in Synthesis, A Manual passage" , ORGANOMETALLICS IN SYNTHESIS. A MANUAL, XX, XX, PAGE(S) 223-247,341-347 XP002228264 Seiten 229, 238, 241 ----- -/-	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2003

Date of mailing of the international search report

09/12/2003

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Richter, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09252

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 64905 A (GISSOT ARNAUD ; JOST SYLVIE (FR); WAGNER ALAIN (FR); DESMURS JEAN R) 2 November 2000 (2000-11-02) Seite 7, Zeilen 9-11 example 1; table 1 ----	1-8
P,Y	WO 03 033503 A (CLARIANT GMBH ; MEUDT ANDREAS (DE)) 24 April 2003 (2003-04-24) the whole document ----	1-8
X	SICE, JEAN: "Preparation and Reactions of 2-Methylthiophene" J. AM. CHEM. SOC., vol. 75, 1975, pages 3697-3700, XP002261336 page 3699, column 1, line 30 - line 42 -----	1-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09252

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064905	A	02-11-2000	FR 2793792 A1	24-11-2000
			AU 4302600 A	10-11-2000
			WO 0064905 A2	02-11-2000
WO 03033503	A	24-04-2003	DE 10150615 A1	30-04-2003
			WO 03033503 A2	24-04-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09252

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F1/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	SCHLOSSER ET AL: "Displacement of Halogens" April 2002 (2002-04), ORGANOMETALLICS IN SYNTHESIS. A MANUAL, PART I, CHAPTER 4.1, PAGES 86-112 AND 314-324 XP002261337 Seite 86 -Seite 112; Tabelle 18	1-8
Y	SCHLOSSER ET AL: "Organometallics in Synthesis, A Manual passage", ORGANOMETALLICS IN SYNTHESIS. A MANUAL, XX, XX, PAGE(S) 223-247, 341-347 XP002228264 Seiten 229, 238, 241 --- -/--	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/12/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlean 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Richter, H



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09252

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 64905 A (GISSOT ARNAUD ;JOST SYLVIE (FR); WAGNER ALAIN (FR); DESMURS JEAN R) 2. November 2000 (2000-11-02) Seite 7, Zeilen 9-11 Beispiel 1; Tabelle 1 ---	1-8
P,Y	WO 03 033503 A (CLARIANT GMBH ;MEUDT ANDREAS (DE)) 24. April 2003 (2003-04-24) das ganze Dokument ---	1-8
X	SICE, JEAN: "Preparation and Reactions of 2-Methylthiophene" J. AM. CHEM. SOC., Bd. 75, 1975, Seiten 3697-3700, XP002261336 Seite 3699, Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 42 -----	1-8

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0064905 A	02-11-2000	FR 2793792 A1	24-11-2000
		AU 4302600 A	10-11-2000
		WO 0064905 A2	02-11-2000
WO 03033503 A	24-04-2003	DE 10150615 A1	30-04-2003
		WO 03033503 A2	24-04-2003